

BERICHTE

DER

PHYSIKALISCH-MEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT ZU WÜRZBURG

GEGRÜNDET 1849 VON
A. KÖLLIKER, F. RINECKER, J. SCHERER, R. VIRCHOW
UND ANDEREN

SCHRIFTLEITUNG
H. HENRICH

ZU IHREN MITGLIEDERN GEHÖRTEN:
E. v. BERGMANN, TH. BOVERI, F. BRAUN, E. BUCHNER, E. BUMM, S. RAMON y CAJAL, V. CARUS,
R. CLAUDIUS, W. EINTHOVEN, A. FICK, EMIL FISCHER, M. v. FREY, C. GEGENBAUR, C. GERHARDT,
C. GOLGI, J. HENLE, M. HOFMEIER, HERZOG KARL THEODOR v. BAYERN, E. KLEES, F. KOHL-
RAUSCH, A. v. KÖLLIKER, GREGOR KRAUS, O. KÜLPE, A. KUNDT, A. KUSSMAUL, W. O. v. LEUBE,
E. LEYDIG, PRINZ LUDWIG FERDINAND v. BAYERN, M. PETTENKOFER, Gg. QUINCKE, F. v. RECK-
LINGHAUSEN, G. RETZIUS, F. v. RINECKER, W. C. RÖNTGEN, J. v. SACHS, F. V. SCANZONI,
J. SCHERER, O. SEIFERT, C. SEMPER, C. TH. v. SIEBOLD, PH. STÖHR, C. v. TEXTOR, A. v. TROELTSCH,
C. THIERSCH, R. VIRCHOW, R. v. WELZ, W. WIEN, J. WISLICENUS

NEUE FOLGE · BAND 87



W. C. RÖNTGEN
LEGTE AM 28. 12. 1895 DER GESELLSCHAFT DIE ERSTE MITTEILUNG
DER VON IHM ENTDECKTEN STRAHLEN VOR

WÜRZBURG

VERLAG DER PHYSIK.-MED. GESELLSCHAFT

Druck: Schmitt und Meyer, Würzburg
1980

ISSN 0720-26 36

INHALTSVERZEICHNIS

Prof. Dr.-phil. Hans L. du Mont — in memoriam dem langjährigen Schriftführer der Physikalisch-Medizinischen Gesell- schaft Würzburg (H. HENRICH)	1
Georges Schaltenbrand, o. Prof. em. der Neurologie 1897—1979 (H. HENRICH)	3
Aktuelle Probleme der Strahlenkarzinogenese (A. M. KELLERER)	5
Tatsachen und Spekulationen über Viren in Lebensmitteln (A. MAYR)	21
Kohlenhydratreduzierte, relativ fettreiche Diät — eine Möglichkeit der Adipositas therapie (U. RABAST)	49
Zur Klinik des Hydrocephalus im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung angeborener Entwicklungsstörungen des Skeletts (N. SÖRENSEN)	61
Zur Auswirkung einer portocavalen End- zu-Seitanastomose auf Leber und Gehirn der Ratte (U. RASENACK)	71
Klinisch-topographische Anatomie der dorsalen craniocervicalen Übergangsregion (H.-M. SCHMIDT)	87
Die Tonsillektomie — Indikationsstellung unter Berücksichtigung immunologischer Aspekte (J. NAUJOKS)	97
Die septische Osteosynthese (H. K. KAUFNER)	109
Die infektiöse Antibiotikaresistenz bei Bakterien (R. LAUFS)	121
Vom Haustier der Genetik zu einem Modell der Gehirn- forschung: die Fliege Drosophila (M. HEISENBERG)	131
Neue Aspekte in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (K. KOCHSIEK)	143
Der Patient Schw. J. — Beobachtungen von 1963 bis 1979 und Folgerungen für die Endokrinologie (P. C. SCRIBA)	159
Durst: Physiologie, Pharmakologie und klinische Ausblicke (G. PETERS)	171

Feinstrukturelle und experimentelle Untersuchungen zur Genese der essentiellen Hypertonie (H. HEINE und H. HENRICH)	177
Motorik der Blutgefäße und Probleme der koronaren Zirkulation (K. GOLENHOFEN)	183
Rekanalisation von Arterienstenosen oder Verschlüssen mittels Dilatationskatheter – Erfahrungen mit Bein-, Nieren- und Herzkranzgefäßen (A. GRÜNTZIG)	193
Molekulare Mechanismen der toxischen Wirkungen chlorierter Äthylene (D. REICHERT)	209
<hr/>	
Vorstand der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg (Physico-Medica)	217
Sitzungen der Gesellschaft (chronologisches Verzeichnis)	218
Sondersitzungen der Gesellschaft	219
Medizinische Abende	220

DER PATIENT SCHW. J. – BEOBACHTUNGEN VON 1963 BIS 1979 UND FOLGERUNGEN FÜR DIE ENDOKRINOLOGIE

Peter C. SCRIBA

Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München

Im November 1968 wurde der seinerzeit 36-jährige Mann (Schw. J.) erstmals bei uns stationär aufgenommen. Ein auswärtiges Städtisches Krankenhaus hatte 1963 eine Akromegalie diagnostiziert. Der Patient wies die pathognomonischen Vergrößerungen der Hände und Füße, sowie die vergrößerten Gesichtszüge der Akromegalen auf (Abb.1). Es bestand ferner ein Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus, der mit 16-20 Einheiten Insulin pro Tag einstellbar war. Die Sella turcica war erheblich balloniert und in die Keilbeinhöhle hinein ausgeweitet; das Dorsum sellae war verschmälert und pelottiert. Gesichtsfelddefekte waren nicht nachweisbar. Der Patient wurde zu einer transcraniellen Hypophysenoperation in die Neurochirurgische Klinik der Universität verlegt.

Vor dem Eingriff kam es Anfang Januar 1969 in der Neurochirurgischen Klinik zu einer plötzlichen Verschlechterung des Diabetes mellitus mit ansteigendem Insulin-Bedarf bei schlechter Einstellbarkeit. Es entwickelte sich ein Aszites, für den keine der üblichen internistischen Ursachen gefunden werden konnte, Oedeme bestanden nicht. Nach Rückverlegung in unsere Klinik wurde eine hypokaliämische Alkalose (Kalium 1,4 mval/l, Bicarbonat 46 mval/l) mit Hyperkaliurie festgestellt. Zunehmend trat eine Muskelschwäche in den Vordergrund mit gleichzeitigem Schwund der Muskulatur, derart, daß der Patient Schw. J. sich schließlich nicht mehr aus dem Bett erheben konnte. Vor allem aber war die plötzliche Entwicklung eines Mondgesichtes eindrucksvoll (Abb.1). Es wurde ein akutes Cushing-Syndrom diagnostiziert (DIETERLE et al., 1970).

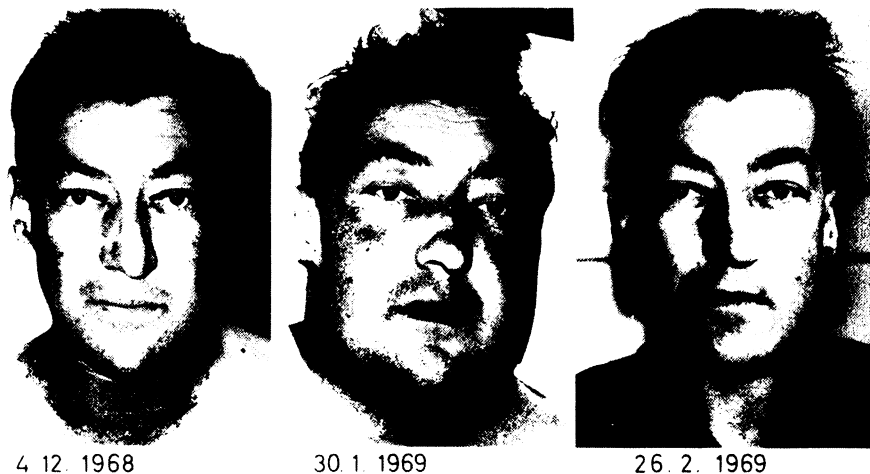


Abb. 1: Gesicht des Patienten Schw. J., 12 Tage nach der Einweisung wegen Akromegalie, während des akuten Hypercortizismus 10 Tage nach Ausbildung des Mondgesichtes und knapp 4 Wochen nach der beidseitigen Adrenalectomie, aus: DIETERLE et al. (1970).

Unter den Ursachen für endokrin-metabolische Krisen ist das akute Cushing-Syndrom sicher eine Seltenheit. Die vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Probleme der endokrin-metabolischen Krisen (SCRIBA und PICKARDT, 1976) können in diesem Rahmen nicht umfassend dargestellt werden. Eine einzige Frage sei herausgegriffen: Die diagnostische Frage, wann bei bekannter endokrin-metabolischer Grundkrankheit eine vital bedrohliche Verschlechterung im Sinne einer Praekrise oder Krise zu diagnostizieren ist. Dieser Moment ist so wichtig, weil er identisch ist mit der Umstellung der Therapie von der Normalbehandlung der endokrin-metabolischen Grundkrankheit auf die spezielle Krisentherapie. Für diese diagnostische Entscheidung haben sich uns vor allem zwei Zeichen bewährt. Zum einen kann die progrediente Muskelschwäche als Warnsymptom (PONGRATZ und SCRIBA, 1978) gelten (bei thyreotoxischer Krise, akuter Nebennierenrinden-Insuffizienz, hyperkalzämischer Krise, hypophysärem Koma, akutem Cushing-Syndrom, Hypoglykämie), zum anderen lassen sich im Elektroenzephalogramm Veränderungen beobachten, die zwar nicht spezifisch für die Art der endokrin-metabolischen Erkrankung sind, aber im Sinne der Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems als Symptom der drohenden Krise interpretiert werden dürfen (SCHWARZ und SCRIBA, 1974). Es handelt sich um bilaterale langsame Wellen, die kontinuierlich oder intermittierend (δ -Parenhythmien) beobachtet wurden, so zum Beispiel bei hyperkalzämischer Krise, akuter NNR-Insuffizienz, Hypoglykämie, thyreotoxischer Krise u.a. Die Entscheidung, ob eine Verschlechterung als kritisch zu betrachten ist, wird natürlich immer etwas subjektiv bleiben.

Zurück zur Kasuistik: Die Diagnose eines akuten Cushing-Syndroms wurde Anfang 1969 durch einen Cortisol-Bindungstest untermauert, der in Analogie zu den viel bekannteren Schilddrüsenhormon-Bindungstesten entwickelt wurde, weil die seinerzeit fluorimetrische Cortisolbestimmung wegen der Interferenz von Spironolacton, welches der Patient erhielt, nicht eingesetzt werden konnte (DIETERLE et al., 1970). Es fand sich ein erhöhtes sogenanntes freies Cortisol von 31,4% (normal 5-15%). Der beobachtete kombinierte Exzess von Glucocorticosteroiden und Mineralocorticosteroiden ist auch heute noch in erster Linie verdächtig auf das Vorliegen eines *ektopen* ACTH-Syndroms, wie dies z.B. bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen beobachtet wird. Zu dieser Annahme passten die mit der biologischen ACTH-Bestimmung an der hypophysektomierten Ratte für den Patienten Schw. J. gefundenen exzessiv erhöhten Plasma-ACTH-Spiegel von 0,225 mE/ml (normal weniger als 0,006 mE/ml).

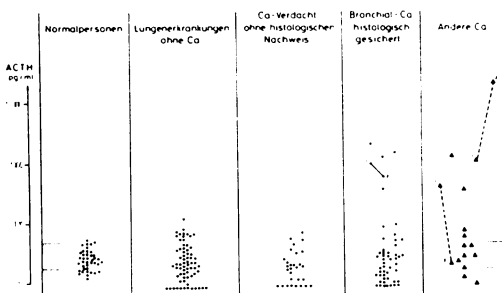


Abb. 2: ACTH-Spiegel im Plasma bei paraneoplastischem Cushing-Syndrom bzw. bei Kontrollgruppen. ACTH wurde mit radioimmunologischer Methode bestimmt (MÜLLER, O.A., unveröffentlichte Ergebnisse).

Ich muß in diesem Rahmen unsere jahrelangen Bemühungen um die Entwicklung der biologischen und radioimmunologischen ACTH-Bestimmungen ausklammern. Ich greife nur ein einziges Ergebnis aus der jüngsten Zeit heraus (Abb.2). Mit der jetzigen radioimmunologischen ACTH-Bestimmung (MÜLLER et al., 1978a) wird offenbar im wesentlichen biologisch wirksames ACTH gemessen. Diese Methode ließ nur bei einem kleinen Teil der histologisch gesicherten Bronchialkarzinome erhöhte ACTH-Spiegel im Sinne des paraneoplastischen Cushing-Syndroms erkennen; letzteres konnte in diesen Fällen regelmäßig auch auf Grund der klinischen Symptomatik vermutet werden. Es bleibt abzuwarten, wie die Bestimmungsmethoden für dem ACTH verwandte Peptide aus der ACTH/LPH-Familie abschneiden; es geht hier letztlich um die Bedeutung dieser Verfahren als *Tumormarker*.

Unserem Patienten Schw. J. ging es im Laufe des Januar 1969 laufend schlechter; kurz zusammengefaßt waren wir vor allem nicht in der Lage, den Mineralocorticosteroid-Exzess zu beherrschen (DIETERLE et al., 1970), so daß wir uns Ende Januar 1969 zu einer notfallmäßigen bilateralen Adrenalectomie bei Verdacht auf paraneoplastisches Cushing-Syndrom, allerdings ohne Nachweis eines bösartigen Tumors, entschlossen. Bei der von Herrn Hamelmann durchgeführten Operation fand sich eine bilaterale adenomatöse Hyperplasie der Nebennieren, die 19 und 20 g wogen. Bemerkenswerterweise wurde auch intra-abdominal kein Tumor, z.B. kein Pankreaskarzinom gefunden. Geradezu dramatisch war die postoperative Besserung des Patienten. Der Diabetes mellitus war nur noch latent, die hypokaliämische Alkalose nicht mehr nachweisbar und die Muskelkraft kam rasch zurück. Vor allem aber war die Rückbildung der Gesichtsveränderungen eindrucksvoll (Abb.1). Die anhaltende Besserung sprach schließlich auch gegen das vermutete okkulte Karzinom, so daß wir aus diesem Verlauf lernten, daß der kombinierte Glucocorticosteroid- und Mineralocorticosteroid-Exzess offenbar auch beim zentralen Cushing-Syndrom beobachtet werden kann, nämlich dann, wenn die ACTH-Spiegel sehr hoch sind (DIETERLE et al., 1970).

An dieser Stelle sei eine weitere Abschweifung von der Kasuistik ins Allgemeine gestattet. Das Cushing-Syndrom ist nur *ein* Beispiel aus der Endokrinologie dafür, daß methodische Fortschritte (Hormonanalytik, Computer-Tomographie, Neurochirurgie) unsere Krankheitsbilder verändern. Der *Wandel* der Krankheitsbilder ist medizinisch-geschichtlich zwar nicht neu; in der heutigen Situation beeindruckt aber doch, daß dieser Wandel innerhalb weniger Jahre vom einzelnen Kliniker beobachtet wer-

den kann. In dem bekannten endokrinologischen Lehrbuch von LABHART (Auflage 1971) wird das Cushing-Syndrom in vier Formen eingeteilt (Nebennierenrinden-Tumor und zentrales, paraneoplastisches, sowie medikamentöses Cushing-Syndrom). Die Weiterentwicklung des Schemas von LABHART (Abb.3) zeigt, daß man heute paraneoplastische Cushing-Syndrome bei ektooper Bildung von ACTH (V) und von Corticotropin-Releasing-Factor (VI) kennt. Vor allem aber muß man heute akzeptieren, daß es unter den Fällen von zentralem Cushing-Syndrom solche gibt, bei denen ein primäres Adenom des Hypophysenvorderlappens (Makro- oder Mikroadenom) vermehrt ACTH bildet (IV), ohne daß – wie in anderen Fällen (III) zu vermuten – die Sekretion des Corticotropin-Releasing-Factors durch den Hypothalamus vermehrt ist.

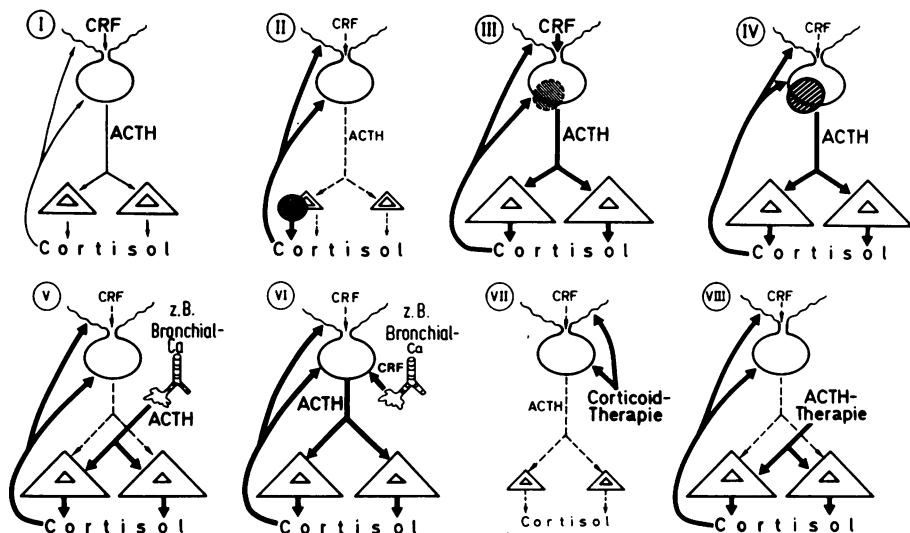


Abb. 3: Schematische Darstellungen der Formen des Cushing-Syndroms nach LABHART, ergänzt (MÜLLER und v. WERDER, 1977).

Auf Grund dieser Vorstellungen wurde gemeinsam mit den Münchner Neurochirurgen FAHLBUSCH und MARGUTH seit 1976 das therapeutische Konzept geändert. In der Zwischenzeit wurden 26 Fälle von zentralem Cushing-Syndrom mit erhöhtem ACTH-Spiegel (Radioimmunologie) und 7 Fälle bei Nebennierenrinden-Tumor mit erniedrigtem ACTH-Spiegel beobachtet (MÜLLER et al., im Druck). Von den zentralen Cushing-Syndromen hatten 18 eine normale oder kaum vergrößerte Sella turcica; bei 16 dieser Kranken konnte Herr FAHLBUSCH ein Mikroadenom entfernen,

was bei 13 Patienten zum Absinken der ACTH-Spiegel unter oder in den Normalbereich führte (Abb.4). Diese 13 Patienten weisen, zum Teil mit passagerer sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, inzwischen eine normale Dexamethason-Supprimierbarkeit und ACTH-Stimulierbarkeit der Cortisolsekretion auf. Da zugleich keinerlei Störungen der anderen Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens gemessen wurden, stellt die *selektive* Entfernung der ACTH-produzierenden Mikroadenome in diesen Fällen einen eleganten kurativen Eingriff dar. Der Vorteil gegenüber der bisher üblichen bilateralen Adrenaektomie ist evident; letztere ist bei den größeren ACTH-produzierenden Hypophysentumoren, insbesondere auch beim akuten Cushing-Syndrom, allerdings nach wie vor erforderlich, da hier die vollständige Ausschaltung des ACTH-Exzesses meist nicht möglich ist. Die bilaterale Adrenaektomie wird von uns heute auch dann vorgeschlagen (MÜLLER et al., im Druck), wenn bei zentralem Cushing-Syndrom mit kleiner Sella vom Neurochirurgen kein Mikroadenom gefunden wird (zwei Fälle).

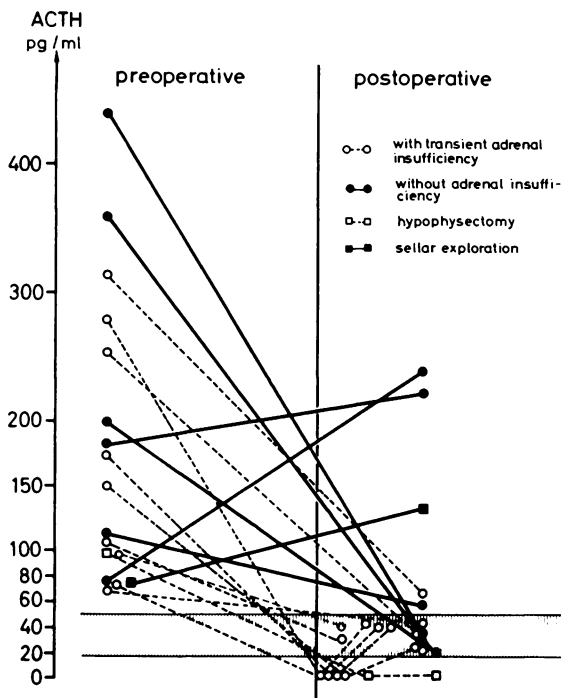


Abb. 4: ACTH-Spiegel im Plasma vor und nach transsphenoidaler Operation wegen eines Morbus Cushing. Die obere Grenze des Normalbereiches ist 50 pg/ml. Aus: MÜLLER et al. (im Druck).

Zurück zur Kasuistik: Im Frühsommer 1969 hatte der Patient Schw. J. nach der Adrenalectomie immer noch eine aktive Akromegalie, was an erhöhten, durch Glucosebelastung nicht zu supprimierenden Wachstumshormonspiegeln zu erkennen war. Als es zu einer beginnenden Gesichtsfeldeinschränkung kam, wurde im Juli 1969 eine transfrontale Hypophysenoperation durchgeführt. Bei dieser fand sich ein abgeflachtes angehobenes Chiasma opticum. Es wurde ein bröckeliger Tumor entfernt, der licht-mikroskopisch als undifferenziertes, schwach granuliertes (azidophiles) Adenom beschrieben wurde (STOCHDORPH, München, und SAEGER, Hamburg).

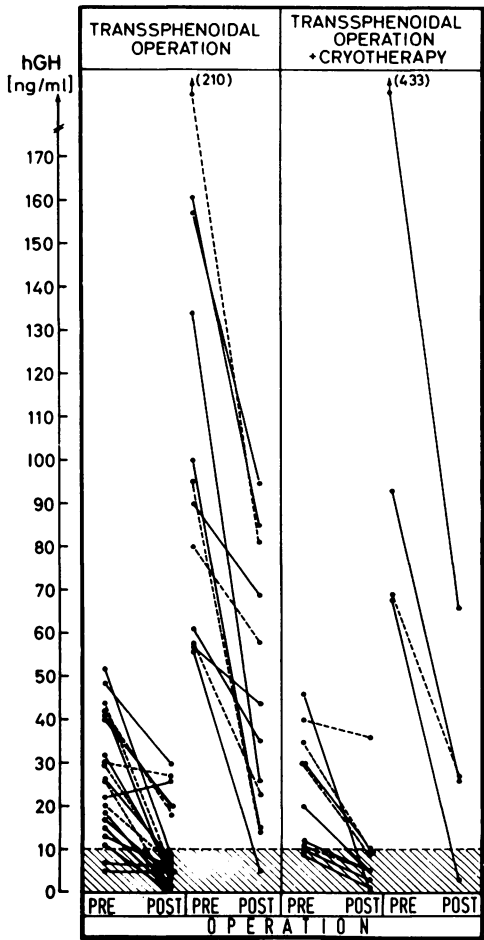


Abb. 5: Basale Wachstumshormonspiegel im Serum akromegaler Patienten vor und nach transsphenoidaler Operation (v. WERDER, 1975).

Da die Akromegalie unseres Patienten postoperativ leider weiter aktiv war, sollte ich hier kurz auf die neurochirurgischen Ergebnisse bei der Akromegalie aus heutiger Sicht eingehen. Abbildung 5 aus dem Jahre 1975 zeigt, daß der transssphenoidale Eingriff in praktisch allen Fällen den Wachstumshormonspiegel erniedrigte; allerdings wurde bei Ausgangsspiegeln von größer als 50 ng/ml praktisch nie eine Normalisierung erreicht. Bis heute wurden von den Münchner Neurochirurgen über 120 Patienten mit Akromegalie operiert, wobei eine Normalisierung der Wachstumshormonwerte und somit Heilung der Krankheit in den Fällen meist erreicht wurde, bei denen die Ausgangswerte kleiner als 50 ng/ml waren. Die Ergebnisse sind mit der Zeit immer besser geworden, so daß heute knapp 80% aller Akromegalen geheilt werden (FAHLBUSCH und v. WERDER, 1978).

Vom Mai 1970 bis zum August 1977 war der Patient Schw. J., der zwischenzeitlich mit Cortisol und Testosteron substituiert wurde, nicht zu einer Kontrolluntersuchung in unserem Haus zu überreden. Als er schließlich wieder kam, standen im Vordergrund seiner Beschwerden Rückenschmerzen, die vor allem durch eine Akromegalie-typische Zunahme der Kyphose der Brustwirbelsäule bedingt waren. Es fanden sich geradezu monströse röntgenologische Schädelveränderungen; der Schädel paßte nicht auf einen 30 cm hohen Röntgenfilm. Bei mäßiger weiterer Größenzunahme der Sella turcica zeigte die Computer-Tomographie ein nur geringfügig nach suprasellär ausgedehntes Adenom von insgesamt 2 cm Durchmesser. Die Perimetrie ergab keinen Anhalt für Gesichtsfelddefekte. Die Wachstumshormonwerte waren mit 50 ng/ml erhöht und stiegen bei der oralen Glucosebelastung in Akromegalie-typischer Weise paradox an, und zwar auf 60 ng/ml. Es bestand ein nur latenter Diabetes mellitus. Der ACTH-Wert war mit 99 pg/ml mäßig erhöht (unter Behandlung mit 30 mg Hydrocortison® pro Tag), der Thyroxin-Wert mit 6,4 µg% unter täglich einer halben Tablette Novothyral® normal. Der LH-Wert lag auch nach Stimulation mit LHRH unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von 0,1 mE/ml; der hypogonadotrope Hypogonadismus wurde mit Testosteron behandelt. Als Überraschungsbefund fand sich jetzt eine *Hyperprolaktinämie* (PRL 10.000 µE/ml) bei praktisch fehlender TRH-Stimulierbarkeit (MÜLLER et al., 1978b).

Das *Prolaktin* hat ja so etwas wie eine kleine Revolution in der Endokrinologie hervorgerufen. Ich darf daran erinnern, daß Prolaktin erst Anfang der Siebzigerjahre als ein eigenständiges menschliches Hypophysenvorderlappenhormon anerkannt wurde (v. WERDER und RJOSK, 1979). Ich sprach vom Wandel der Krankheitsbilder und kann dies am Beispiel des sogenannten chromophoben Hypophysenvorderlappadenoms noch deutlicher machen. Das chromophobe Adenom wurde früher allgemein als endokrin-inaktiv betrachtet; die Diagnose wurde meist erst gestellt, wenn ein Chiasma-Syndrom auftrat. Heute weiß man, daß bei sogenannten chromophoben Adenomen sehr häufig eine Hyperprolaktinämie besteht und daß das Prolaktinom der häufigste endokrin-aktive Hypophysenvorderlappentumor überhaupt ist. Die Diagnose wird insbesondere bei Frauen, die wegen sekundärer Amenorrhoe und Infertilität zum Arzt gehen, heute in vielen Fällen *früh* gestellt. In der I. Frau-

enklिन der Universität München war bei 750 Patientinnen eine Hyperprolaktinämie in 18% Ursache der sekundären Amenorrhoe (RJOSK et al, im Druck). Ein Teil dieser Patientinnen findet sich in Abb. 6 als Hyperprolaktinämie bei normaler Sella turcica wieder (v.WERDER et al., 1978; 1979). Mir kommt es in diesem Zusammenhang aber vor allem auf die Unterschiede zwischen Männern und Frauen beim Prolaktin-produzierenden Hypophysentumor an (v.WERDER et al, 1978). Das *Makro-Prolaktinom* wird bei Männern und Frauen etwa gleich häufig gefunden (Abb.6). Man weiß, daß Tumorgöße und Höhe des Prolaktinspiegels in etwa korreliert sind (FAHLBUSCH und v. WERDER, 1978). Die auch im logarithmischen Maßstab deutlich höheren Prolaktinspiegel (Abb.6) bei Männern zeigen, daß der Tumor hier in einem späteren Stadium als bei Frauen diagnostiziert wird; ein Libidoverlust ist offenbar ein weniger dramatisches Symptom als eine sekundäre Amenorrhoe! Überraschenderweise ist das *Mikro-Prolaktinom* beim Mann kaum einmal zu finden. Dies ist so, obwohl wir jeweils etwa 100 Patienten aus der Fertilitäts-Sprechstunde des Andrologen SCHILL (Dermatologische Universitätsklinik), sowie aus der Impotenz-Sprechstunde des Kollegen BENKERT (Psychiatrische Universitätsklinik) un-

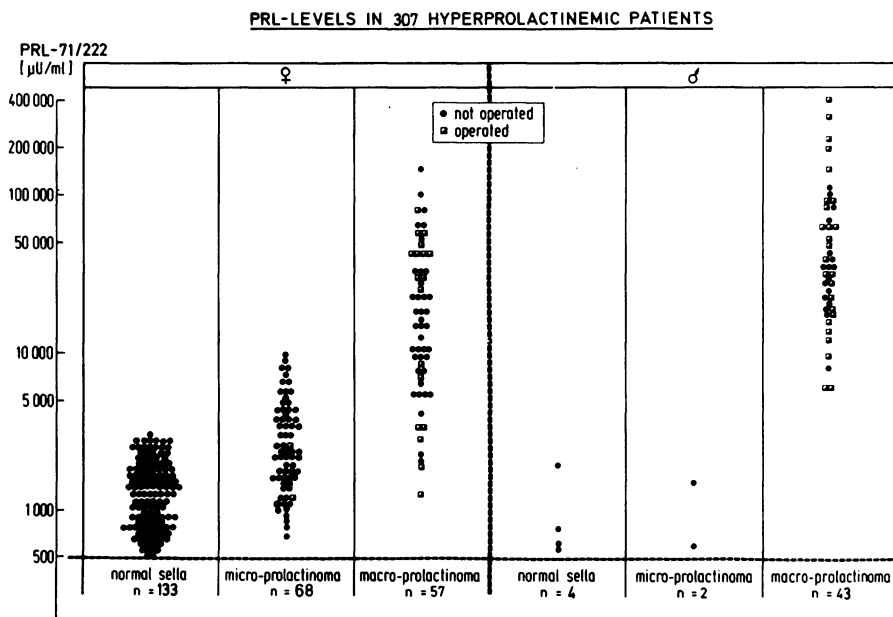


Abb. 6: Basale Prolaktinspiegel bei Hyperprolaktinaemie ohne und mit nachgewiesenem Hypophysentumor. Die obere Grenze des Normalbereiches ist hier einheitlich mit $500 \mu\text{E/ml}$ angegeben; meist haben Männer Prolaktinwerte unter $200 \mu\text{E/ml}$, aus: von WERDER et al. (1978).

tersuchen konnten. Bei den Frauen ist das Mikro-Prolaktinom dagegen ausgesprochen häufig (Abb. 6). Man diskutiert u.a. eine permissive Oestrogenwirkung für das Entstehen dieser Mikro-Prolaktinome, die nosologisch möglicherweise eine andere Einheit als das Makro-Prolaktinom darstellen (v. WERDER et al., 1979). In diesem Zusammenhang ist interessant, daß schon 1909 ERDHEIM und STUMME einzelne Fälle von Schwangerschaftszellknoten beschrieben.

Unser Patient Schw. J. wies keine Galaktorrhoe auf, wie wir überhaupt bisher nur in zwei Fällen eine Galaktorrhoe bei den über 120 Akromegalen beobachten konnten. Eine Hyperprolaktinämie fand sich dagegen in etwa 20 % der Fälle. — Als zweite Zwischenbilanz sei hier festgehalten, daß der Patient Schw. J. der einzige nach unserer Literaturkenntnis bekannte Patient ist, bei dem ein Hypophysentumor mit *dreifacher* Hormonaktivität (ACTH, Wachstumshormon, Prolaktin) beobachtet wurde (MÜLLER et al., 1978b). Es handelt sich ja vermutlich auch um das statistisch wohl sehr unwahrscheinliche Zusammentreffen von drei verschiedenen Zell-Linien in einem einzigen Adenom.

Ende 1978 traten kardiale Symptome bei dem Patienten Schw. J. in den Vordergrund. Eine *Kardiomegalie* bei Akromegalie wird nur bei einem kleinen Teil der Fälle beobachtet; ein besonders eindrucksvolles Beispiel mit einem autoptischen Herzgewicht von 1.150 g wurde von unseren Pathologen kürzlich publiziert (BASSERMANN et al., 1978). Abb. 7 zeigt die in 10 Jahren von 1969 bis 1979 entstandene Herzvergrößerung des Patienten Schw. J. Die Kardiomegalie kann in diesem Fall wohl als reiner Wachstumshormoneffekt im Sinne der Viszeromegalie (SCRIBA und v. WERDER, 1979) interpretiert werden, da der Patient keine Hypertonie, die wir bei 50 % der Akromegalen beobachteten (SCRIBA und v. WERDER, 1979), aufwies und auch kein Vitium bestand. Echokardiographisch imponierte vor allem die Verdickung der Wand des linken Ventrikels. Als jetzt verschiedenartige Bradykarde Rhythmusstörungen auftraten, wurde ein passagerer Schrittmacher in den rechten Vorhof gelegt. Als dieser angeschaltet wurde, sank der Blutdruck akut auf systolisch 50 ab, beim Abschalten erholte sich der Patient sofort. Dieses Phänomen wurde von unserem Kardiologen (H. RINKE) durch den Fortfall der spontanen Vorhofkontraktion bei hämodynamisch nicht ausreichender Schrittmacher-gesteuerter Ventrikelfunktion im Rahmen der massiven akromegalen Kardiomyopathie erklärt. Der Patient Schw. J. erhielt daraufhin einen bipolaren Schrittmacher, der in Abb. 7 zu erkennen ist und mit dem es ihm zunächst besser ging. Anfang Februar 1979 kam es dann zu einer Zunahme der Linksinsuffizienz; jetzt war eine kongestive Kardiomyopathie mit dubiöser Prognose zu diagnostizieren.

Ich komme noch einmal zurück zur *Behandlung* der Akromegalie. Eine zweite Hypophysenoperation wurde von dem Patienten Schw. J. strikt abgelehnt; im Hinblick auf die Größe des Tumors und den vorausgegangenen Eingriff wäre allerdings auch mit erheblichen technischen Schwierigkeiten für eine transsphenoidale Operation zu rechnen, abgesehen davon, daß nach der Höhe der Wachstumshormonspiegel nicht mit Sicherheit mit einer Normalisierung der Wachstumshormonwerte durch den zweiten Eingriff gerechnet werden kann. Überdies ist der Patient jetzt aus kardiologischer Sicht kaum operabel. Dementsprechend mußten die Möglichkeiten einer medikamentösen Behandlung, also das Bromergocryptin (Pravidel®) erprobt werden. Bromergocryptin hat sich ja einen festen Platz in der Behandlung der Hyperprolaktinämie erobert (v. WERDER und RJOSK, 1979; v. WERDER et al., 1978; FAHL-BUSCH und v. WERDER, 1978). Besonders erfreulich sind die Erfolge der Gynäkologen; zum Beispiel berichtete die I. Frauenklinik der Universität anlässlich der letzten Zählung über 52 Graviditäten bei 43 hyperprolaktinämischen Frauen mit einer

Abortrate von 15 % (RJOSK et al., im Druck).. Auch bei Männern mit Hyperprolaktinämie bewirkte Bromergocryptin gar nicht selten eindrucksvolle Besserungen von Libido und Potenz und ermöglichte in Einzelfällen eine Fertilität. Es gibt sogar Hinweise auf eine antiproliferative Wirkung des Bromergocryptins bei Prolaktinomen (v.WERDER et al., 1978; FAHLBUSCH und v. WERDER, 1978). Abb. 8 zeigt den Verlauf der drei pathologisch erhöhten Hypophysenhormon-Spiegel bei dem Patienten Schw. J. unter Pravidel® -Behandlung und Bestrahlung. Es kam zu einer Besserung der Wachstumshormon- und ACTH-Werte, eine sichere Normalisierung wurde aber nur beim Prolaktin erreicht (MÜLLER et al., 1978).

Zusammenfassung: Ich konnte eine bisher wohl einmalige Beobachtung eines Patienten mitteilen, der an einem Hypophysenvorderlappen-Adenom mit dreifacher Hormonaktivität (ACTH, Wachstumshormon, Prolaktin) erkrankt ist. Diese ungewöhnliche Kasuistik gab Gelegenheit, eine Auswahl aus den Erkenntnissen und Folgerungen aus der Werkstatt der Endokrinologen vorzustellen. Bei der Betreuung dieses Patienten und bei der Erarbeitung der mitgeteilten Resultate haben sehr zahlreiche Kollegen, Doktoranden und technische Assistentinnen mitgewirkt. Diesen, ganz besonders aber dem Neurochirurgen R. FAHLBUSCH und den Endokrinologen O.A. MÜLLER und K. von WERDER möchte ich auch an dieser Stelle meinen Dank für die langjährige erfreuliche Zusammenarbeit aussprechen.

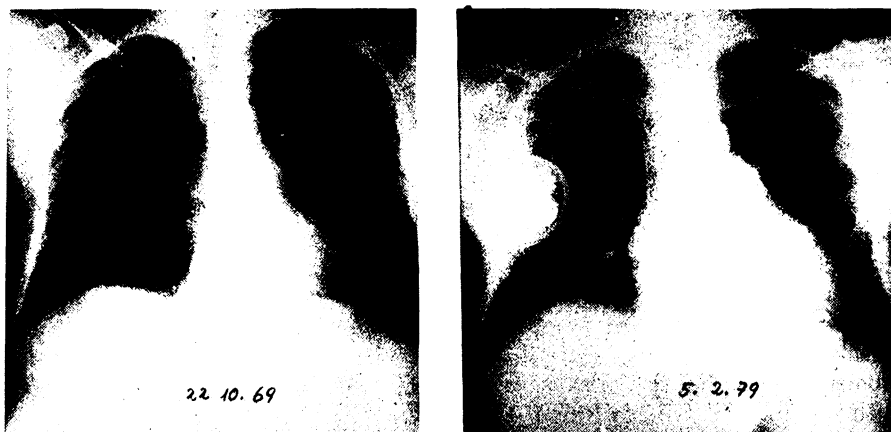


Abb. 7: Akromegale Kardiomyopathie (Kardiomegalie) bei dem Patienten Schw. J., Vergleich der Aufnahmen von 1969 und 1979 (s. Text).

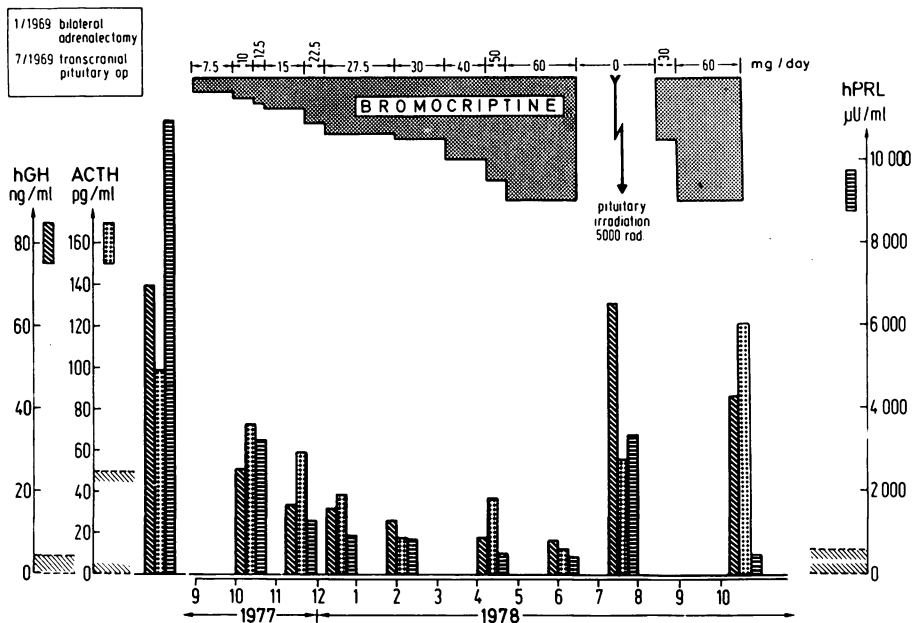


Abb. 8: Senkung der erhöhten Wachstumshormon- und ACTH-Spiegel, sowie Normalisierung der Prolactinwerte bei dem Patienten Schw. J. unter Pravidel® Dauerbehandlung (vgl. Text).

Literatur:

BASSERMANN, R., KONRAD, E.A., WILSKÉ, J.:

Akromegalie.

Med. Welt **29**, 289 (1978)

DIETERLE, P., BOTTERMANN, P., DIRR, E., FAHLBUSCH, R., HAMELMANN, H., KLUGE, F., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.:

Akutes Auftreten eines Cushing-Syndroms bei Akromegalie.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. **76**, 911 (1970)

ERDHEIM, J. und STUMME, E.:

Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse.

Ziegler: Beitr. Path. Anat. **46**, 1 (1909)

FAHLBUSCH, R. and von WERDER, K.:

Treatment of pituitary adenomas.

Thieme, Stuttgart (1978)

MÜLLER, O.A., FAHLBUSCH, R., SCRIBA, P.C.:

Cushing's disease: Endocrinology and treatment of ACTH producing pituitary microadenomas.

Acta endocr. (Kbh.), im Druck

- MÜLLER, O.A., FINK, R., BAUR, X., EHBAUER, M., MADLER, M., SCRIBA, P.C.:
ACTH im Plasma: Extraktion und Bestimmung.
GIT Fachzeitschr. Labor-Med. **22**, 117 (1978a)
- MÜLLER, O.A., FINK, R., v. WERDER, K., SCRIBA, P.C.:
Hypersecretion of ACTH, growth hormone and prolactin in a patient with pituitary adenoma.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. **215**, 4 (1978b)
- MÜLLER, O.A. und von WERDER, K.:
Diagnostik bei Hypophysentumoren.
Med. Klin. **72**, 1563 (1977)
- PONGRATZ, D. und SCRIBA, P.C.:
Muskelschwäche als Leit- und Warnsymptom bei Endokrinopathien
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. **84**, 846 (1978)
- RJOSK, H.K., FAHLBUSCH, R., von WERDER, K.:
Hyperprolactinaemie und Sterilität.
Arch. Gynaek. (im Druck)
- SCHWARZ, K. und SCRIBA, P.C.:
Endokrin bedingte Enzephalopathien.
In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Hrsg. G. BODECHTEL.
Thieme, Stuttgart, 3. Aufl., 505 (1974)
- SCRIBA, P.C. und PICKARDT, C.R.:
Endokrin-metabolische Krisen.
„diagnostik und intensivtherapie“ **1**, 13 (1976)
- SCRIBA, P.C. und von WERDER, K.:
Hypothalamus und Hypophyse.
In: W. SIEGENTHALER, Klinische Patophysiologie.
Thieme, Stuttgart, 4. Aufl. (1979)
- von WERDER, K.:
Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen.
Physiologie und Pathophysiologie.
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1975)
- von WERDER, K., BRENDDEL, C., EVERSMAHN, T., FAHLBUSCH, R., MÜLLER, O.A., RJOSK, H.K.:
Medical therapy of hyperprolactinemia and Cushing's disease associated with pituitary adenomas.
In: Pituitary microadenomas.
Hrsg.: G. FAGLIA and M.A. GIOVANELLI
Academic Press, New York (1979).
- von WERDER, K., FAHLBUSCH, R., LANDGRAF, R., PICKARDT, C.R., RJOSK, H.K., SCRIBA, P.C.:
Treatment of patients with prolactinomas.
J. Endocrinol. Invest. **1**, 47 (1978)
- von WERDER, K. und RJOSK, H.K.:
Menschliches Prolactin.
Übersicht.
Klin. Wschr. **57**, 1 (1979)